

ложение о замене синтеза IgM на IgG по ходу формирования гуморального иммунного ответа.

Соотношение содержания IgG и IgM в ЦСЖ у больных БГМ в остром периоде болезни и в периоде реконвалесценции представлено в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, показатель, отражающий соотношение содержания IgG и IgM в ЦСЖ в остром периоде заболевания, был умеренно увеличен по сравнению с нормой у детей всех групп. Он достоверно увеличивался пропорционально тяжести болезни. В периоде реконвалесценции этот показатель существенно и многократно повышался у больных I и II групп ($p_5 < 0,001$). В то же время, у больных III группы он статистически не отличался от показателя, выявленного у этих же больных в остром периоде болезни ($p_5 > 0,1$), что свидетельствует о длительном сохранении иммунной недостаточности в гуморальном звене иммунитета у данной категории больных, прежде всего в отношении продукции IgG в необходимом количестве. На основании вышеизложенного, учитывая наличие у больных III группы гнойного воспаления с развитием вторичной иммунной недостаточности, мы посчитали необходимым и обоснованным дополнить патогенетическую терапию назначением внутривенного иммуноглобулина (ВИГ).

Мы пролечили 12 больных с III стадией ОГМ, которые получали ВИГ. В качестве группы сравнения было обследовано 8 детей, которым проводилась комплексная терапия, в соответствии с отработанными стандартами.

Согласно полученным данным, балльная оценка каждого синдрома в обеих группах до лечения достоверно была неотличима друг от друга ($p > 0,5$). Контрольные измерения показателей для сравнения проводили на пятые-шестые сутки терапии детей.

Оценка клинических синдромов, представленных на рис. 1, 2, показала, что применение ВИГа в комплексной терапии больных БГМ способствовало быстрой положительной динамике основных клинических синдромов. Так, например, общетоксический синдром в основной группе больных был купирован достоверно раньше, чем в группе сравнения ($p_2 < 0,05$). Основные неврологические синдромы, отражающие отек головного мозга (ОМС, МС, ЭС, СДН), также значительно отличались у больных, получавших ВИГ, по сравнению с группой детей, находившихся на базисной терапии ($p_2 < 0,01$, $p_2 < 0,001$). Суммарная

балльная оценка основных синдромов у больных БГМ показала достоверно меньшую сумму баллов у больных основной группы на фоне терапии ВИГом ($p_2 < 0,02$) по сравнению с динамикой тех же показателей у больных группы сравнения.

Важным объективным критерием применения любого препарата при лечении больных является продолжительность пребывания больного на койке. Как оказалось, в основной группе детей средняя длительность госпитализации составила $22,7 \pm 1,8$ дня, в группе сравнения — $29,8 \pm 2,3$ дня ($p < 0,01$).

Таким образом, проведенное исследование по оценке эффективности применения ВИГа в комплексной терапии БГМ у детей, свидетельствовало о его положительном влиянии на динамику клинических синдромов и иммунологических показателей. У детей основной группы на фоне терапии с применением ВИГа сокращалась продолжительность основных неврологических синдромов. Кроме того, у этих больных лечение с применением ВИГа значительно сокращало среднюю продолжительность пребывания больного на койке. Все вышеизложенное позволяет рекомендовать внутривенный иммуноглобулин в комплексной терапии детей, больных БГМ.

Литература:

1. Иванова В.В. Бактериальные менингиты у детей / В.В. Иванова, М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
2. Дубова Л.В. Клинико-иммунологическая характеристика гнойных бактериальных менингитов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36; 14.00.09. — Краснодар, 2004. — 20 с.
3. Скрипченко Н.В. Дисфункция иммунной системы в патогенезе развития осложнений менингококковой инфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Э.А. Кашуба, О.А. Рычкова // Инфекц. болезни. — 2009. — № 2. — С. 32–37.
4. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб.: Фолиант, 2003. — 128 с. — (Актуальные инфекции).
5. Hasbun R. Treatment of bacterial meningitis / R. Hasbun, S.I. Aronin, V.J. Quagliarello // Comprehensive Therapy. — 1999. — V. 25. — № 2. — P. 73–81.
6. Ройт А.М. Иммунология: учебник / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
7. Макарова Т.Е. Значение балльной оценки клинических синдромов при бактериальных гнойных менингитах у детей / Т.Е. Макарова, В.П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. — 2012. — № 3. — С. 17–24.

Диагностическое значение клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза

И. П. БАРАНОВА, Д. Ю. КУРМАЕВА, О. Н. ЛЕСИНА

ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Для оценки значимости клинико-лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза проведен статистический анализ данных у 280 пациентов в возрасте от 10 месяцев до 34 лет, с применением непараметрического метода статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла). Выделены три опорных клинико-патогенетических синдрома

(лимфопролиферативно-тонзиллярный, лимфопролиферативно-паренхиматозный, лимфостатически-эктодермальный) и дана характеристика лабораторного синдрома иммунного дисбаланса. Предложен алгоритм диагностики инфекционного мононуклеоза с включением клинических, лабораторно-инструментальных, иммунологических исследований.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, клинико-патогенетические синдромы, иммунный дисбаланс, алгоритм диагностики

Diagnostic Value of Clinical and Laboratory Immunological Signs of Infectious Mononucleosis

I. P. Baranova, D. Yu. Kurmaeva, O. N. Lesina

Penza Regional Institute of Postgraduate Medical Education

For evaluation of importance of each of the leading clinical and laboratory signs of infectious mononucleosis the authors conducted a statistical analysis of the data from 280 patients aging from 10 months to 34 years of age. The analysis was carried out with the use of nonparametric statistical method analysis (ranking analysis of variance and concordance by M. Kendall). Three basic clinic pathogenetic syndromes (lymphoproliferative — tonsillar, lymphoproliferative — parenchymal, lymphostasis ectodermal). Characteristics of laboratory syndrome of immune imbalance are given. An algorithm for the diagnosis of infectious mononucleosis with the inclusion of clinical, laboratory, instrumental, immunological studies is suggested.

Key words: infectious mononucleosis, clinico-pathogenetic syndromes, immune imbalance, algorithm of diagnosis

Контактная информация: Баранова Ирина Петровна — д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней ПИУВ; 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А; (8412) 32-52-90

УДК 616.9:578.825.11-08

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом. По данным Управления Роспотребнадзора по Пензенской области, в последнее десятилетие отмечается увеличение заболеваемости ИМ в 6,5 раза: от 4,7 случаев на 100 тыс. населения в 2001 г. до 30,7 в 2011 г., что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания [1]. Инфекционный мононуклеоз — полиэтиологичное инфекционное заболевание, вызываемое различными вирусами из семейства *Herpesviridae* с преобладанием Эпштейн-Барр вирусной и цитомегаловирусной этиологии, как в виде моно, так и микст-инфекции. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза общеизвестны. Инфекционный мононуклеоз характеризуется развитием лихорадки, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом, увеличением печени и селезенки, характерными изменениями гемограммы [2]. Помимо основного симптомокомплекса, при этом заболевании могут быть экзантема и энантема, одутловатость лица, пастозность век, диарея и др. [3]. ИМ можно отнести к болезням иммунной системы, так как под действием герпесвирусов запускается каскад последовательных иммунопатологических реакций [4, 5]. Несмотря на многообразие клинических симптомов заболевания, изменений лабораторных и инструментальных показателей, диагноз инфекционного мононуклеоза

устанавливается после тщательного анализа результатов обследования. Для диагностики заболевания целесообразно использовать опорные клинические признаки с учетом этиологического фактора, возрастных и гендерных особенностей пациентов, которые позволяют заподозрить ИМ [6]. В дальнейшем необходимо подтвердить диагноз лабораторными методами, провести иммунологическое исследование.

Цель исследования — оценить диагностическое значение клинических и лабораторных признаков инфекционного мононуклеоза на основании статистических методов непараметрического анализа.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 280 больных с инфекционным мононуклеозом в возрасте от 10 месяцев до 34 лет. Серологическая диагностика осуществлялась методом ИФА с определением в крови маркеров Эпштейн-Барр вирусной инфекции (ВЭБ) (IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, авидность) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (IgM, IgG, авидность); определялась ДНК-EBV, ДНК-CMV методом ПЦР и иммунологические показатели (IgA, IgM, IgG, CD4, CD8, CD4/CD8, РБТЛ с ФГА, ЦИК, НСТ-тест); проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Полученные цифровые дан-

Таблица 1. Ранговый дисперсионный анализ основных клинических признаков ИМ и конкордация М. Кендалла

Переменная	Коэффициент конкордации = 0,48570, Средний ранг $r = 0,48385$			
	Средний ранг	Сумма рангов	Среднее	Стандартное отклонение
Тонзиллит	6,423214	1798,500	0,903571	0,295707
Лимфаденопатия	6,792857	1902,000	0,985714	0,118879
Гипертермия	6,487500	1816,500	0,917857	0,275074
Гепатомегалия	6,021429	1686,000	0,814286	0,389572
Спленомегалия	4,607143	1299,000	0,500000	0,500895
Затруднение носового дыхания	5,426786	1519,500	0,682143	0,466477
Афтозный стоматит	2,758929	772,500	0,089286	0,285666
Экзантема	3,144643	880,500	0,175000	0,380647
Одутловатость лица	3,337500	934,500	0,217857	0,413529

ные обработаны непараметрическими методами статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла) с использованием прикладной программы «Statistica-6».

Результаты и их обсуждение

В 96,1% случаев ИМ протекал в типичной среднетяжелой форме. У 72,8% больных заболевание начиналось остро с лихорадки и появления симптомов интоксикации. Повышение температуры тела, как правило, превышало 38°C. Общая интоксикация проявлялась ухудшением самочувствия, снижением аппетита, появлением слабости, бледностью кожных покровов. В 27,2% случаев имело место постепенное начало заболевания с продромальными симптомами. Увеличение лимфузлов отмечалось у 98,6% больных, тонзиллит по типу лакунарной ангины — у 90,4%, гепатомегалия — у 81,4%, спленомегалия — у 50,4%, затруднение носового дыхания — у 52,3%. В более редких случаях наблюдалась одутловатость лица (21,8%), экзантема (17,6%), афтозный стоматит (8,9%). Выявлены наиболее характерные изменения гемограммы при ИМ: лейкоцитоз (83,9%), атипичные мононуклеары (87,9%) и лимфоцитоз (94,3%) (рис. 1).

Так как инфекционный мононуклеоз характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, возникают определенные трудности в своевременной диагностике заболевания, что приводит к диагностическим ошибкам на догоспитальном этапе, особенно у детей раннего возраста. Так, больные (280 человек) госпитализировались в инфекционное отделение со следующими диагнозами: ИМ или подозрение на него (37,9%), острый тонзиллит (27,9%), ОРВИ (17,2%), отек Квинке и токсико-аллергические реакции на фоне ОРВИ (6,8%), лихорадка неясного генеза (5,4%), гастроэнтерит (1,8%), лимфаденопатия (1,4%), скарлатина (1,1%), вирусный гепатит (0,7%). Для оптимизации ранней диагностики и уменьшения количества диагностических ошибок, приводящих к позднему назначению этиотропной терапии, необходимо своевременное лабораторное обследование пациента, включающее не только методы этиологической диагностики, но и клинико-биохимические показатели, позволяющие выявить характер и степень поражения внутренних органов, развитие специфических осложнений.

Для оценки значимости каждого из ведущих клинических признаков ИМ был проведен статистический анализ данных с применением непараметрического метода — ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла (табл. 1). Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что первые 3 признака (тонзиллит, лимфаденопатия, гипертермия) по средним рангам (от 6,42 до 6,79) максимально близки, а средний коэффициент конкордации достигает 0,917–0,985. Вторая группа симптомов (гепатомегалия, спленомегалия, затруднение носового дыхания) включает колебания среднего ранга от 4,6 до 6,0 с коэффициентом конкордации от 0,5 до 0,81. Третья группа признаков (одутловатость лица, экзантема, афтозный стоматит) оказалась менее значимой и по показателям среднего ранга (2,759–3,337) и по коэффициенту конкордации Кендалла (0,089–0,217). Таким образом, при исследовании этим непараметрическим статистическим методом, основные (опорные) клинические признаки инфекционного мононуклеоза

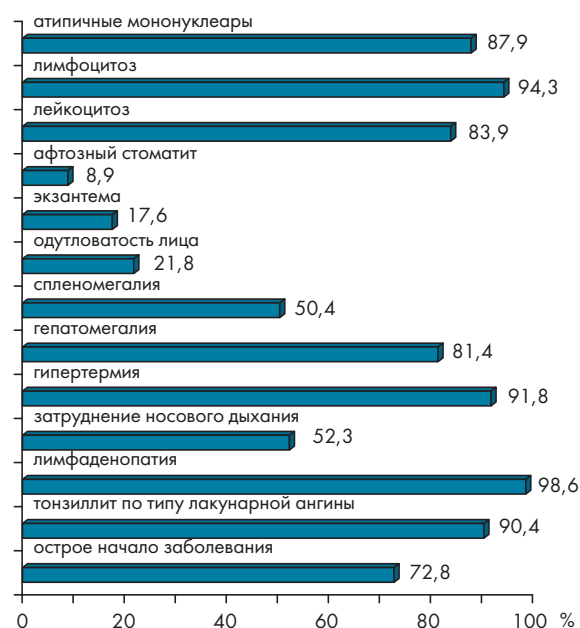


Рисунок 1. Основные клинические признаки и лабораторные показатели ИМ

леоза распределились в три клинико-патогенетических синдрома:

1. лимфопролиферативно-тонзиллярный (с развитием лимфаденопатии, тонзиллита, гипертермии и симптомов интоксикации);
2. лимфопролиферативно-паренхиматозный (с затрудненным носовым дыханием, поражением печени и развитием спленомегалии);
3. лимфостатически-эктодермальный (с одутловатостью лица, экзантемой и стоматитом).

Следовательно, своевременное выявление этих клинико-патогенетических симптомов имеет определяющее значение для ранней диагностики заболевания, выбора алгоритма лабораторно-инструментального исследования и верификации инфекционного мононуклеоза на догоспитальном этапе.

Исследование иммунологических показателей проводилось 110 пациентам в возрасте от 4 до 7 лет (мальчики — 61, девочки — 49). У детей доминировала типичная форма ИМ, вызванного ВЭБ (80,9%), средней степени тяжести. При иммунологическом исследовании в стационаре (острый период заболевания на 1 неделе) у всех детей обнаружены отклонения в основных показателях иммунного статуса. При анализе результатов исследований выявлены достоверные нарушения клеточного звена иммунитета — повышение количества СД8-лимфоцитов у 47,3% больных, снижение количества СД4-лимфоцитов — у 27,3%, повышение количества СД4-лимфоцитов — у 15,4% ($p < 0,05$), изменения ИРИ — у 80,9%; нарушения гуморального звена иммунитета с повышением уровня Ig A — у 38,2% и Ig M — у 35,5%, ($p < 0,05$); сочетанные нарушения в иммунной системе отмечены у 67 пациентов (60,9%). Повышение РБТЛ с ФГА выявлено у 8,2% детей, повышение ЦИК — у 3,6%. Обнаружены изменения в показателях НСТ-теста: повышение спонтанного — в 13,6% случаев, снижение — в

Таблица 2. Иммунологические показатели при инфекционном мононуклеозе у детей

Показатели	ИМ (n = 110)	Здоровые дети
Иммуноглобулины		
A мг/ мл	2,4 ± 0,4*	1,75 ± 0,08
M мг/ мл	2,2 ± 0,2*	1,82 ± 0,07
G мг/ мл	11,9 ± 0,8	11,72 ± 0,4
РБТЛ с ФГА (%)	46,4 ± 0,8	42,0 ± 0,9
НСТ (%) спонтанный	6,8 ± 0,9	7,0 ± 0,8
индуцированный	58,2 ± 0,8	60,0 ± 1,4
CD4%	38,0 ± 1,6*	46,0 ± 2,1
CD8%	31,0 ± 2,2*	23,0 ± 1,6
CD4/CD8	1,2	1,5–2,0
ЦИК 3%	26,0 ± 1,4	27,0 ± 1,55
ЦИК 4%	50,1 ± 0,9	50,7 ± 2,21

* — различия достоверны, $p < 0,05$

10,9%; снижение индуцированного — в 6,4%. Средние показатели иммунитета ($M \pm m$) представлены в таблице 2.

Для оценки значимости иммунологических изменений при ИМ был проведен статистический анализ данных с применением непараметрического метода — ранговый дисперсионный анализ и конкордация М. Кендалла (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что иммунный дисбаланс при ИМ характеризуется ведущим лабораторно-диагностическим признаком (атипичные мононуклеары и лимфоцитоз с показателями среднего ранга 6,1–6,25 и коэффициентом конкордации 0,918–0,95), а также симптомом стимуляции гуморального звена иммунитета в ответ на инфекционный фактор (повышение уровней IgA и IgM со средними рангами 3,85–3,96 и коэффициентом конкордации 0,354–0,38) и симптомом дисрегуляции клеточного звена иммунитета (повышение активности цитотоксических лим-

фоцитов — CD8, снижение или повышение уровней CD4 со средним рангом 3,05–4,327 и коэффициентом конкордации 0,15–0,47). Значимыми проявлениями синдрома иммунного дисбаланса оказались сочетанные (комбинированные) нарушения (средний ранг 4,9; коэффициент конкордации 0,61). Следовательно, для инфекционного мононуклеоза в острый период заболевания характерны комбинированные иммунные нарушения с преимущественными изменениями CD4, CD8, ИРИ и повышения уровней Ig A и Ig M. Наличие иммунологических изменений при ИМ определяет целесообразность включения в комплексную терапию заболевания противовирусных препаратов с иммунокорректирующим действием.

Результаты проведенного статистического анализа диагностической значимости клинических признаков (клинико-патогенетических синдромов) и лабораторного синдрома иммунного ответа дают возможность обосновать алгоритм диагностики ИМ, который может быть представлен следующим образом (рис. 2):

1) сбор анамнеза с выявлением неблагоприятного преморбидного фона (частые ОРВИ, тимомегалия, анемия и др.), эпидемиологических данных, жалоб пациента, характера начала и длительности заболевания;

2) осмотр больного и выявление характерных основных симптомов заболевания, в том числе лимфопролиферативно-тонзиллярный, лимфопролиферативно-паренхиматозный, лимфостатически-эктодермальный синдромы;

3) общий анализ крови с определением характерных изменений в виде лейкоцитоза, лимфоцитоза, моноцитоза и определением атипичных мононуклеаров;

4) биохимическое исследование крови, в том числе АЛТ, АСТ, билирубин, фракции, ПТИ; бактериологическое исследование слизи из зева на микрофлору;

5) УЗИ органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки, ЭКГ;

6) исследование крови на выявление специфических антител к вирусу Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу, к другим герпесвирусам, вирусному гепатиту А, В, С, ВИЧ-инфекции;

7) исследование методом ПЦР биологических жидкостей больных (кровь, моча) на наличие геномов вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса;

Таблица 3. Ранговый дисперсионный анализ иммунологических проявлений ИМ и конкордация М. Кендалла

Переменная	Коэффициент конкордации = 0,32369, Средний ранг $r = 0,31748$			
	Средний ранг	Сумма рангов	Среднее	Стандартное отклонение
Атипичные мононуклеары	6,109091	672,0000	0,918182	0,275342
Лимфоцитоз	6,254545	688,0000	0,954545	0,209252
IgA повышение	3,963636	436,0000	0,381818	0,488056
IgM повышение	3,854545	424,0000	0,354545	0,480565
CD8 повышение	4,327273	476,0000	0,472727	0,501541
CD4 снижение	3,527273	388,0000	0,272727	0,447400
CD4 повышение	3,054545	336,0000	0,154545	0,363125
Сочетанные (комбинированные) нарушения	4,909091	540,0000	0,618182	0,488056

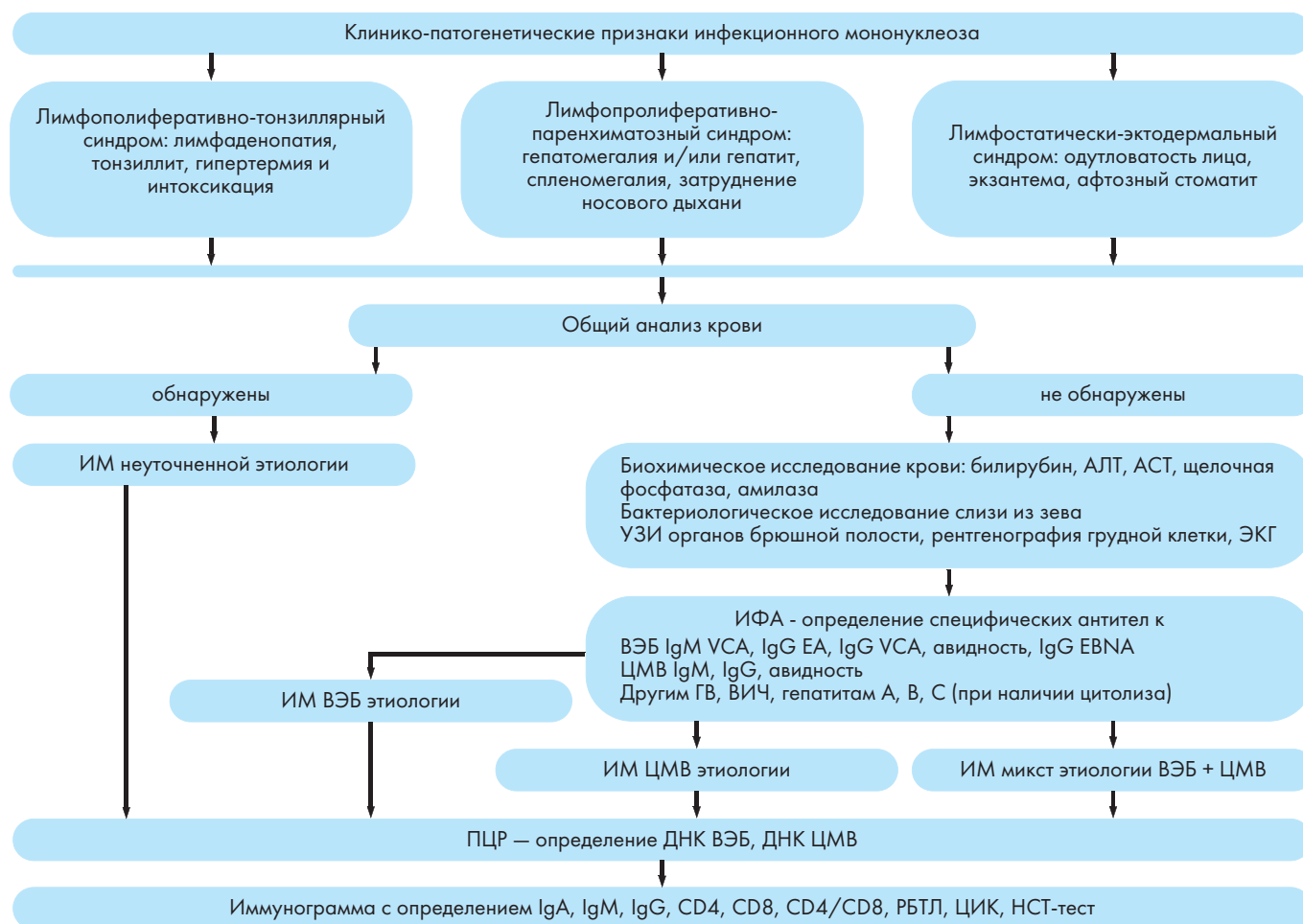


Рисунок 2. Алгоритм диагностики инфекционного мононуклеоза

8) исследование параметров клеточного и гуморального звена иммунитета (для уточнения характера лабораторного синдрома иммунного дисбаланса).

При наличии показаний может возникнуть необходимость в проведении дополнительных лабораторных исследований и консультациях специалистов.

Выводы

1. К клиничко-патогенетическим признакам инфекционного мононуклеоза относятся лимфопролиферативно-тонзиллярный (с развитием лимфаденопатии, тонзиллита, гипертермии и симптомов интоксикации), лимфопролиферативно-паренхиматозный (с затрудненным носовым дыханием, поражением печени и развитием спленомегалии), лимфостатически-эктодермальный (с одутловатостью лица, экзантемой и стоматитом), что подтверждается ранговым дисперсионным анализом и конкордацией М. Кендалла.

2. Для инфекционного мононуклеоза в острый период заболевания характерны комбинированные иммунные нарушения и развитие лабораторного синдрома иммунного дисбаланса. Синдром иммунного дисбаланса характеризуется ведущим лабораторным диагностическим признаком (атипичные мононуклеары и лимфоцитоз), а также симптомом стимуляции гуморального звена иммунитета в

ответ на инфекционный фактор (повышение уровней Ig A и Ig M) и симптомом дисрегуляции клеточного звена иммунитета (повышение уровня CD8; снижение или повышение уровней CD4). Наличие иммунологических изменений при ИМ определяет целесообразность включения в комплексную терапию заболевания противовирусных препаратов с иммунокорригирующим действием.

Литература:

1. Годовая Форма № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», 2001—2011 г.г., номер строки 74.
2. Лобзин Ю.В. Инфекционные болезни. — «Феникс», 2007. — 543 с.
3. Li Z.Y., Lou J.G., Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2004. — 42 : 1 : 20—22.
4. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis in Chinese children / C.W. Chan, A.K. Chiang, K.H. Chan, A.S. Lau // The Pediatric Infectious Disease Journal. — Baltimore, Md. : Williams & Wilkins, 2003. — V. 22, № 11. — P. 974—978.
5. Thracker E.L., Mirzaei F., Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis // Ann. Neurol. — 2006. — V. 59. — № 3. — P. 499—503.
6. Баранова И.П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания / И.П. Баранова, Д.Ю. Курмаева, О.Н. Лесина // Детские инфекции. — 2010. — Т 9. — № 4. — С. 25—28.